

Über Ähnlichkeitsstudien in der Cumaron- und Naphtalinreihe

Verkürzte Fassung der
INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WERNER GRUBENMANN
aus Appenzell (Stadt)

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.
1948



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548219_0029

Über Ähnlichkeitsstudien
in der Cumaron- und Naphtalinreihe

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

WERNER GRUBENMANN

aus Appenzell (Stadt)

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.

1948

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 27. Februar 1947.

Prof. Dr. *L. Vonderschmitt*

Dekan.

Herrn *Werner Grubenmann* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 27. Februar 1947 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 27. Februar 1947 genehmigten Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Über Ähnlichkeitsstudien in der Cumaron- und Naphtalinreihe

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Über die Synthese von zwei mit Tryptophan isosteren Verbindungen: β -[Cumaronyl-(3)]-alanin und β -[Naphtyl-(1)]-alanin.

In früheren Mitteilungen¹⁾ haben wir über die hemmende Wirkung einiger Säuren auf das durch Tryptophan geförderte Wachstum von *Bact. coli* berichtet. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen interessierten wir uns für Tryptophan-ähnliche Verbindungen. Über die Synthese zweier mit Tryptophan isosterer Verbindungen, des β -[Cumaronyl-(3)]-alanin und des β -[Naphtyl-(1)]-alanin soll im folgenden berichtet werden.

Für die Darstellung des β -[Cumaronyl-(3)]-alanin wählten wir den von *N. F. Albertson*²⁾ angegebenen Weg zur Synthese von Amino-

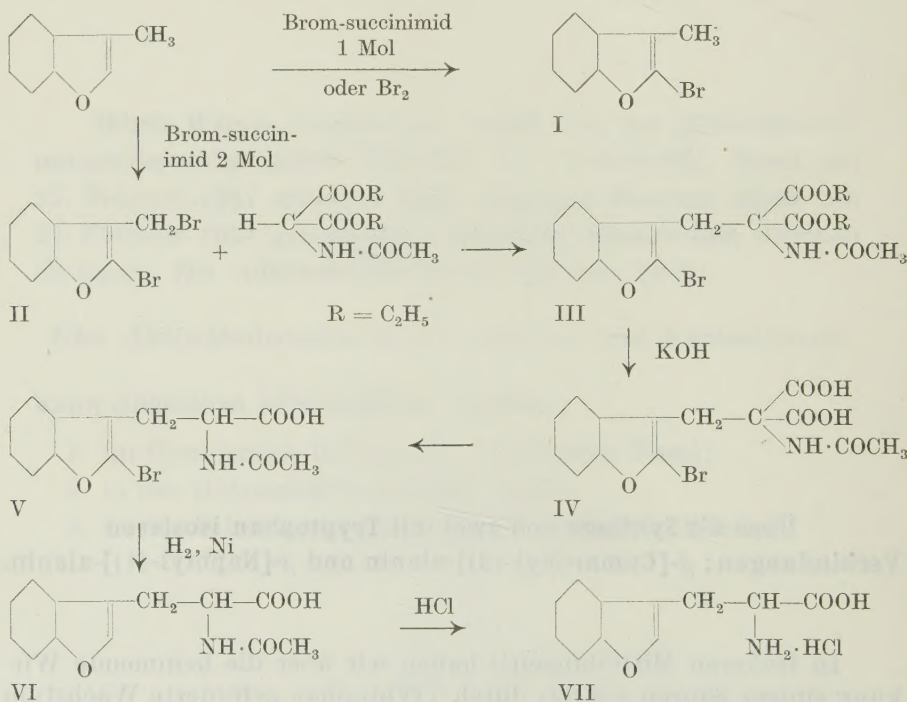
¹⁾ *H. Bloch* und *H. Erlenmeyer*, *Helv.* **25**, 694, 1063 (1942).

²⁾ *N. F. Albertson*, *Am. Soc.* **68**, 450 (1946).

säuren, bei dem primäre Halogenide mit Acetamino-malonsäure-diäthylester umgesetzt werden.

Das Ausgangsmaterial, 3-Methyl-cumaron, dargestellt nach einer etwas abgeänderten Vorschrift von A. Hantzsch¹⁾ lässt sich jedoch nicht direkt in das gewünschte 3-Brommethyl-cumaron überführen, da die einfache Bromierung wie auch die Umsetzung mit N-Brom-succinimid — mit und ohne Zusatz von Dibenzoyl-peroxyd²⁾ — zum 2-Brom-3-methyl-cumaron (I) führt, dessen Konstitution durch Überführung in die bekannte 3-Methyl-cumarilsäure bewiesen wurde³⁾.

Hingegen geben 2 Mol N-Brom-succinimid mit 1 Mol 3-Methyl-cumaron in guter Ausbeute das 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II), das über die folgenden Stufen (III—VII) in das β -[Cumaronyl-(3)]-alanin (VII) übergeführt werden konnte.



Zunächst wird das 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II) mit Acetamino-malonsäure-diäthylester⁴⁾ zum Umsatz gebracht. Der entstehende Di-Ester (III) lässt sich mit wässrig-alkoholischem Kaliumhydroxyd gut verseifen und die erhaltene Dicarbonsäure (IV) kann

¹⁾ A. Hantzsch, B. **19**, 1290 (1886).

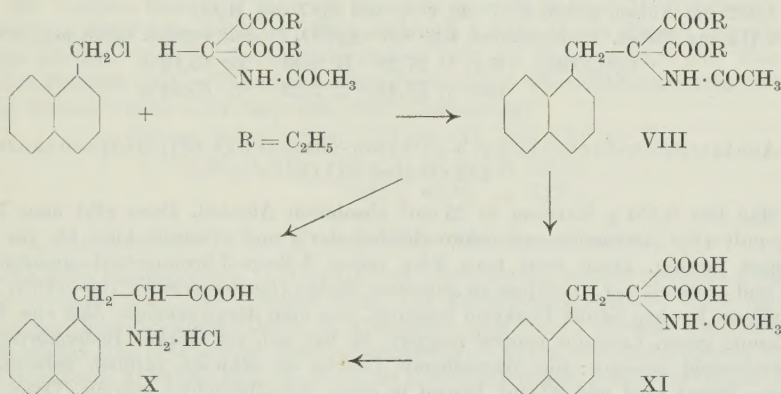
²⁾ H. Schmid und P. Karrer, Helv. **29**, 573 (1946).

³⁾ Über die Konstitutionsaufklärung dieser Verbindung sowie über weitere Reaktionen der bromierten Cumaronderivate werden wir später ausführlicher berichten.

⁴⁾ H. R. Snyder und C. W. Smith, Am. Soc. **66**, 350 (1944).

quantitativ zur Monocarbonsäure (V) decarboxyliert werden. Das noch in 2-Stellung befindliche Brom wird durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel in alkalischer Lösung entfernt. Das entstandene Acetylderivat (VI) des β -[Cumaronyl-(3)]-alanins wird schliesslich durch Kochen mit konz. Salzsäure in das Hydrochlorid des β -[Cumaronyl-(3)]-alanins (VII) übergeführt. Aus der alkoholischen Lösung des Hydrochlorids erhält man durch Zugabe von Pyridin die freie Aminosäure, das β -[Cumaronyl-(3)]-alanin.

Die zweite zum Tryptophan isostere Verbindung, das β -[Naphthyl-(1)]-alanin (X), wurde bereits von *T. Kikkaji*¹⁾ nach der Hippursäuremethode²⁾ aus α -Naphthaldehyd dargestellt. Wir wählten zur Synthese wiederum die Methode von *N. F. Albertson*³⁾. α -Chlormethyl-naphthalin und Acetamino-malonsäure-diäthylester reagieren unter Bildung des Di-Esters (VIII).



Dieser kann durch längeres Kochen mit konz. Salzsäure direkt in das Hydrochlorid des β -[Naphthyl-(1)]-alanins (X) übergeführt werden. Besser gelingt der Übergang vom Di-Ester (VIII) zum Alanin (X) durch alkalische Verseifung zur Dicarbonsäure (IX), aus der durch Behandeln mit konz. Salzsäure unter Decarboxylierung und Entacetylierung das Hydrochlorid des β -[Naphthyl-(1)]-alanin (X) entsteht. Aus der wässrigen Lösung des Hydrochlorids erhält man durch Zugabe von Pyridin die freie Aminosäure, das β -[Naphthyl-(1)]-alanin.

Experimenteller Teil.

2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II).

8 g 3-Methyl-cumaron in 40 cm³ Tetrachlorkohlenstoff versetzt man mit 21,6 g reinstem N-Brom-succinimid und 200 mg frisch bereitetem Dibenzoyl-peroxyd. Die Mischung wird im Ölbad am Rückfluss zum kräftigen Sieden erhitzt, wobei man eine Badtemperatur von ca. 110° einhält. Nach 2 Stunden ist der Umsatz beendet. Man kühlt

¹⁾ *T. Kikkaji*, C. 1911, II, 1255.

²⁾ *E. Erlenmeyer jun.*, A. 337, 265 (1904).

³⁾ Loc. cit.

auf Zimmertemperatur und nutschts vom Succinimid ab, welches durch Waschen mit 25 cm³ Tetrachlorkohlenstoff rein weiss erhalten wird. Das Filtrat bringt man in einen Kolben und destilliert den Tetrachlorkohlenstoff im Ölbad vollständig ab, wobei man mit der Temperatur bis auf 140° geht. Den etwas abgekühlten Rückstand versetzt man mit 20 cm³ Alkohol und lässt auf Zimmertemperatur abkühlen; zur Vervollständigung der eingetretenen Krystallisation wird schliesslich noch auf -10° gekühlt. Vom ausgefallenen Krystallbrei wird abgenutschts und der Rückstand im Vakuumexsikkator getrocknet. Man erhält 11,2 g eines citronengelben Krystallpulvers vom Smp. 61—63°, was einer Rohausbeute von 63,6% der Theorie entspricht.

Reines 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II) erhält man als farblosen Körper durch zweimaliges Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle. Smp. 64—65°.

Das 2-Brom-3-brommethyl-cumaron gibt beim Kochen mit alkoholischer Silbernitratlösung einen kräftigen Niederschlag von Silberbromid.

Der geschmolzene Körper besitzt einen intensiven, stark zu Tränen reizenden Geruch.

4,382 mg Subst. gaben 6,01 mg CO₂ und 0,87 mg H₂O

4,411 mg Subst. verbrauchten 4,29 cm³ AgNO₃ (1 cm³ entspr. 0,568 mg Br)

C ₉ H ₆ OBr ₂	Ber. C 37,28	H 2,09	Br 55,12%
	Gef. „ 37,41	„ 2,22	„ 55,24%

α -Acetamino- α -carbäthoxy- β -[2-brom-cumaronyl-(3)]-propionsäure-äthylester (III).

Man löst 0,754 g Natrium in 25 cm³ absolutem Alkohol. Dazu gibt man 7,11 g fein gepulverten Acetamino-malonsäure-diäthylester¹⁾ und erwärmt kurz bis zur vollständigen Lösung. Dann setzt man 9,5 g reines 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (II) hinzu und erwärmt am Rückfluss zu gelindem Sieden (Badtemperatur 100—110°). Nach 5-stündigem Kochen ist die Reaktion beendet, was man daran erkennt, dass eine Probe der Lösung gegen Lackmus neutral reagiert. Es hat sich ein starker Bodenkörper von Natriumbromid gebildet; die überstehende Lösung ist schwach gelblich gefärbt. Die erkaltete Masse wird mit 80 cm³ Benzol in einen Scheidetrichter gespült. Dann setzt man 50 cm³ Wasser zu und schüttelt gut durch. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und nochmals mit 25 cm³ Benzol extrahiert. Die vereinigten benzolischen Auszüge werden zweimal mit 30 cm³ Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol wird abdestilliert, wobei man am Ende der Destillation das Vakuum benützt und mit der Badtemperatur bis auf 120° geht. Der Rückstand ist ein helles, gelblich gefärbtes Öl, das beim Abkühlen zu einer krystallinen, schwach gelblichen Masse erstarrt.

Zur Reinigung werden die 12,6 g Rohester aus 30 cm³ 75-proz. Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. Beim Abkühlen auf 0° fällt der Di-Ester (III) als schwach gelbliches Krystallpulver aus. Nach dem Abnutschen und Trocknen auf dem Wasserbad wiegt die Masse 10,2 g, was einer Ausbeute von 73% der Theorie entspricht. Dieses Produkt wird zur Weiterverarbeitung verwendet. (Smp. 126—127°.)

Aus der Mutterlauge konnten noch 0,2 g eines ziemlich reinen Produktes isoliert werden. (Smp. 125—127°.)

Zur Analyse wurde noch zweimal unter Zusatz von Tierkohle aus 75-proz. Alkohol umkrystallisiert. Weisses Krystallpulver, Smp. 127—128°.

4,950 mg Subst. gaben 9,24 mg CO₂ und 2,19 mg H₂O

C ₁₈ H ₂₀ O ₆ NBr	Ber. C 50,72	H 4,73%
	Gef. „ 50,91	„ 4,95%

¹⁾ H. R. Snyder und C. W. Smith, loc. cit.

α -Acetamino- α -carboxy- β -[2-bromocumaronyl-(3)]-propionsäure (IV).

8,5 g des Di-Esters (III) werden in 17 cm³ Alkohol heiss gelöst und langsam eine warme Lösung von 8,5 g KOH in 25 cm³ Wasser zugegeben. Man hält nun ca. 5—10 Minuten auf dem Wasserbad in schwachem Sieden; d. h. so lange, bis eine Probe nach Zusatz von Wasser keine Fällung mehr ergibt.

Dann wird auf 0° gekühlt und langsam 30 cm³ konz. Salzsäure zugesetzt. Die Dicarbonsäure fällt dabei als gelbliche, halbfeste Masse aus. Nach 1-stündigen Stehen bei 0° setzt man zum Auflösen des mitausgefallenen Kaliumchlorids 80 cm³ kaltes Wasser unter Rühren zu, dekantiert ab und lässt die Mutterlauge über Nacht bei 0° stehen. Die zu einem klebrigen Klumpen zusammengeballte Säure wird noch feucht in einen Kolben übergeführt und mit 40 cm³ Chloroform eine halbe Stunde am Rückfluss gekocht. Die Masse wird dabei fest und pulverig. Man kühlt und nutsch ab. Das erhaltene gelbliche Pulver wird zur Entfernung von noch vorhandenem KCl mit 30 cm³ kaltem Wasser verrührt und dann wieder abgenutscht. Der Rückstand wird auf dem Wasserbad getrocknet. Man erhält 5,3 g sehr reine α -Acetamino- α -carboxy- β -[2-bromocumaronyl-(3)]-propionsäure (IV) in Form eines schwach gelblichen Pulvers. Aus der Mutterlauge fallen noch weitere 0,65 g reiner Substanz aus, so dass die Gesamtausbeute 5,95 g oder 80% der Theorie beträgt. Dieses Produkt wird direkt weiterverarbeitet.

Zur weiteren Reinigung kann die Substanz in wenig heissem Methylalkohol gelöst werden (1 cm³ auf 0,3 g Substanz). Dann wird die 5-fache Menge Wasser zugesetzt und mit Eis gekühlt. Nach 1—2-stündigem Stehen fällt die Dicarbonsäure aus. Das abgenutschte Produkt wird im Vakuumexsikkator getrocknet. Die vollkommen reine Substanz ist ein weisses Pulver vom Smp. 128—129° (Zersetzung).

4,620 mg Subst. gaben 7,70 mg CO₂ und 1,34 mg H₂O

C ₁₄ H ₁₂ O ₆ NBr	Ber. C 45,42	H 3,27%
	Gef. „ 45,46	„ 3,25%

 α -Acetamino- β -[2-brom-cumaronyl-(3)]-propionsäure (V).

5 g rohe Dicarbonsäure (IV) und 25 cm³ Brombenzol werden in einem Länghalskolben erwärmt (130—135°), wobei starke CO₂-Entwicklung einsetzt. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung (Dauer ca. 5 Minuten) wird noch 5 Minuten zum schwachen Sieden erhitzt. Die entstandene Monocarbonsäure geht dabei vollständig klar in Lösung. Beim langsamen Abkühlen fällt die Säure als mikrokristallines, gelblich gefärbtes Pulver aus. Zur Vervollständigung der Fällung wird noch mit Eis gekühlt und dann abgenutscht. Der Rückstand wird mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Man trocknet auf dem Wasserbad und erhält 4,37 g eines gelblichen Pulvers vom Smp. 184,5—185,5°, was einer quantitativen Ausbeute an α -Acetamino- β -[2-brom-cumaronyl-(3)]-propionsäure (V) entspricht.

Zur nachfolgenden Hydrierung wird dieses Produkt direkt verwendet.

Zur Analyse wurde unter Zusatz von Tierkohle aus 75-proz. Alkohol umkrystallisiert. Weisses Krystallpulver, Smp. 184,5—185,5°.

4,834 mg Subst. gaben 8,48 mg CO₂ und 1,66 mg H₂O

C ₁₃ H ₁₂ O ₄ NBr	Ber. C 47,87	H 3,71%
	Gef. „ 47,84	„ 3,84%

 α -Acetamino- β -[cumaronyl-(3)]-propionsäure (VI).

3,6 g der obigen Verbindung (V) werden in der Kälte in 40 cm³ n. Natronlauge gelöst und 1 cm³ alkoholfreies Raney-Nickel zugesetzt. Dann wird bei Zimmertemperatur mit schwachem Überdruck hydriert. Es wird etwas mehr als die berechnete Wasserstoffmenge (1 Mol) aufgenommen, was ca. 2½ Stunden in Anspruch nimmt.

Man nutsch vom Katalysator ab und wäscht mit wenig Wasser nach. In das auf 0° gekühlte Filtrat wird nun langsam 5 cm³ konz. Salzsäure eingerührt. Die Carbonsäure fällt dabei als nahezu weisses Pulver aus. Man nutsch ab, wäscht mit kaltem Wasser

nach und trocknet auf dem Wasserbad. Das erhaltene Produkt ist schwach gelblich gefärbt und wiegt 2,5 g (91% der Theorie). Zur vollständigen Reinigung wird die Substanz mit Wasser (100 cm³ auf 2,5 g Substanz) unter Zusatz von wenig Tierkohle kurz aufgekocht und filtriert. Beim Abkühlen krystallisiert die α -Acetamino- β -[cumaronyl-(3)]-propionsäure (VI) in dünnen, weissen Blättchen aus. Smp. 155—156°.

Zur Aufarbeitung der Mutterlauge wird diese neutralisiert und eingedampft. Noch vorhandene Säure wird dann in der Kälte mit konz. Salzsäure ausgefällt.

5,020 mg Subst. gaben 11,650 mg CO₂ und 2,387 mg H₂O

C₁₃H₁₃O₄N Ber. C 63,15 H 5,30%

Gef. „ 63,29 „ 5,32%

Hydrochlorid der α -Amino- β -[cumaronyl-(3)]-propionsäure (VII).

1 g reine acetylierte Aminosäure (VI) wird in einem Schliffkölbchen mit 5 cm³ konz. Salzsäure übergossen, wobei schon in der Kälte vollkommene Lösung eintritt, und am Rückfluss zum gelinden Sieden erwärmt. Nach ca. 10 Minuten beginnt das Hydrochlorid der Aminosäure als weisse Masse auszufallen. Man hält noch 20 Minuten auf gleicher Temperatur und dampft dann die überschüssige Salzsäure im Vakuum auf dem Wasserbad ab. Den trockenen Rückstand versetzt man mit etwas Äther, schüttelt gut durch und nutsch ab. Nach dem Waschen mit etwas Äther trocknet man auf dem Wasserbad. Man erhält 0,85 g (87% der Theorie) des Hydrochlorids als fast weisses Krystallpulver.

Um ein ganz reines Produkt zu erhalten, löst man 0,1 g des Hydrochlorids in 3 cm³ heissem Alkohol, kühlt rasch ab und versetzt mit 5 cm³ Äther. Das reine Hydrochlorid fällt als weisses Krystallpulver aus. Zur Vervollständigung der Fällung kühlt man noch auf -10°. Man erhält 85 mg eines sehr reinen Produktes.

α -Amino- β -[cumaronyl-(3)]-propionsäure (β -[Cumaronyl-(3)]-alanin)
(VII).

0,2 g des rohen Hydrochlorids werden in 6 cm³ heissem Alkohol gelöst. Die heisse, klare Lösung versetzt man mit 0,4 cm³ Pyridin. Nach kurzem Stehen fällt die freie Aminosäure schon in der Wärme als weisses Pulver aus. Zur Vervollständigung der Fällung kühlt man auf 0°; dann wird abgenutscht und mit wenig Äther nachgewaschen. Man erhält 140 mg vollkommen weisse Substanz.

Um ein schön krystallisiertes Produkt zu erhalten, löst man 0,2 g der Aminosäure in 7 cm³ heissem Wasser. Beim langsamen Abkühlen fällt die Säure in kleinen, weissen Blättchen oder Nadelchen aus. Eine gute Ausbeute wird erzielt, wenn man die Mutterlauge durch langsames Verdunstenlassen noch weiter einengt.

Ein Analysenpräparat des β -[Cumaronyl-(3)]-alanin (VII) bestand aus kleinen, weissen Blättchen, sinterte ab 210° und schmolz bei langsamem Erhitzen bis 240° (Zersetzung).

4,061 mg Subst. gaben 9,54 mg CO₂ und 1,98 mg H₂O

2,890 mg Subst. gaben 0,170 cm³ N₂ (19°, 736 mm)

C₁₁H₁₁O₃N Ber. C 64,38 H 5,40 N 6,83%

Gef. „ 64,11 „ 5,46 „ 6,66%

Eine kleine Probe des Cumaronyl-alanins oder des Hydrochlorids ergibt nach kurzem Kochen mit 10-proz. Sodalösung und Zugabe von wenig p-Nitrobenzoylchlorid eine weinrote Färbung, die beim Zufügen von Pyridin violett wird (*Waser'sche* Reaktion auf α -Aminosäuren).¹⁾

α -Acetamino- α -carbäthoxy- β -[naphtyl-(1)]-propionsäure-äthylester (VIII).

Zu einer Lösung von 0,265 g Natrium in 8 cm³ absolutem Alkohol gibt man 2,5 g feingepulverten Acetamino-malonsäure-diäthylester²⁾. Man erwärmt kurz bis zur vollständigen Lösung, setzt dann 2,15 g reines α -Chlormethyl-naphtalin (1,06 Mol) hinzu und

¹⁾ E. Waser und E. Brauchli, Helv. 7, 757 (1924).

²⁾ N. F. Albertson, loc. cit.

hält 5 Stunden in ruhigem Sieden (Badtemperatur ca. 110°). Nach dieser Zeit hat sich ein starker weisser Niederschlag von Natriumchlorid gebildet und eine Probe der Lösung reagiert gegen Lackmus neutral. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 40 cm³ Äther in einen Scheidetrichter gespült und mit 40 cm³ Wasser gut durchgeschüttelt. Die ätherische Lösung wäscht man zweimal mit 20 cm³ Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Dann wird der Äther auf dem Wasserbad, zuletzt im Vakuum, abgedampft. Der Rückstand ist ein fast farbloses Öl. Man kühlt auf 0° und verreibt mit einer Spur Wasser, wobei bereits Krystallisation einsetzt; dann lässt man über Nacht im Eisschrank stehen. Am anderen Tag ist das Öl zu einer weissen, mikrokristallinen Masse erstarrt. Die Rohausbeute beträgt 3,8 g oder 92% der Theorie.

Dieses Produkt wird direkt zur Weiterverarbeitung verwendet.

Zur Analyse wurden 0,5 g des Rohprodukts in 1,5 cm³ 75-proz. Alkohol heiss gelöst, filtriert und auf 0° gekühlt. Nach einigem Stehen fällt der α -Acetamino- α -carboxy- β -[naphthyl-(1)]-propionsäure-äthylester (VIII) mikrokristallin aus und wird anschliessend nochmals aus Ligroin umkrystallisiert. (20 cm³ auf 0,2 g Substanz).

Weisses Krystallpulver, Smp. 104—105°.

4,314 mg Subst. gaben 10,59 mg CO₂ und 2,50 mg H₂O

C ₂₀ H ₂₃ O ₅ N	Ber. C	67,21	H	6,49%
	Gef. „	66,99	„	6,48%

α -Acetamino- α -carboxy- β -[naphthyl-(1)]-propionsäure (IX).

In einer Mischung von 4 cm³ Wasser und 8 cm³ Methylalkohol löst man in der Wärme 3 g Kaliumhydroxyd. Dann setzt man 3 g des rohen Esters (VIII) hinzu, der beim Erwärmen auf dem Wasserbad nach kurzer Zeit glatt in Lösung geht. Man hält nun 2 Stunden am Rückfluss in ruhigem Kochen, dampft dann die Lösung auf ca. $\frac{2}{3}$ ihres Volumens ein und setzt 25 cm³ Wasser hinzu. Ungeachtet der auftretenden milchigen Trübung kühlt man auf 0° und nutschet von wenig Unverseiftem ab. Das trübe Filtrat wird durch Ausschütteln mit 10 cm³ Äther vollständig klar erhalten. Man kühlt dann die Lösung auf 0° und fällt die Dicarbonsäure durch langsame Zugabe von 7 cm³ konz. Salzsäure als weisses Pulver aus. Zur Vervollständigung der Fällung lässt man einige Zeit bei 0° stehen und nutschet dann ab. Der Rückstand wird mit wenig kaltem Wasser nachgewaschen und über Nacht im Vakuumexsikkator getrocknet. Die Rohausbeute an α -Acetamino- α -carboxy- β -[naphthyl-(1)]-propionsäure (IX) beträgt 2,17 g, was, berechnet auf den eingesetzten Acetamino-malonsäure-diäthylester, 79% der Theorie entspricht.

Dieses Produkt wird direkt zur Weiterverarbeitung verwendet.

Zur weiteren Reinigung wurde in wenig Methanol gelöst und das dreifache Volumen Wasser zugesetzt. Die sofort einsetzende Fällung wird durch Kühlen auf 0° vervollständigt. Smp. 130—131° (Zers.).

13,016 mg Subst. gaben 0,520 cm³ N₂ (21,5°, 739 mm)

C ₁₆ H ₁₅ O ₅ N	Ber. N	4,65	Gef. N	4,50%
--	--------	------	--------	-------

Hydrochlorid der α -Amino- β -[naphthyl-(1)]-propionsäure (X).

1,5 g rohe Dicarbonsäure werden in einem Schliffkolben mit 12 cm³ konz. Salzsäure übergossen und vorsichtig am Rückfluss in Paraffinbad erhitzt, wobei anfänglich starkes Schäumen auftritt. Nach 10 Minuten ist vollständig klare Lösung eingetreten. Nun hält man in ruhigem Sieden, wobei nach ca. 20 Minuten das Hydrochlorid der Aminosäure auszufallen beginnt. Man hält noch 2 Stunden auf der gleichen Temperatur, bringt dann die Masse in eine grössere Porzellanschale und dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Das erhaltene rohe Aminosäure-hydrochlorid ist ein fast weisses Pulver und wiegt trocken 1,25 g, was einer quantitativen Ausbeute an α -Amino- β -[naphthyl-(1)]-propionsäure (X) entspricht.

Zur weiteren Reinigung kann das Hydrochlorid aus wenig Wasser umkrystallisiert werden oder man löst es in wenig mehr als der zur Lösung genügenden Menge heissen Alkohols und fällt es aus der abgekühlten Lösung mit Äther aus.

α -Amino- β -[naphtyl-(1)]-propionsäure (β -[Naphtyl-(1)]-alanin) (X).

0,5 g rohes Hydrochlorid werden in 6 cm³ Wasser heiß gelöst. Dann nutschts man rasch von wenig Ungelöstem ab und setzt in der Hitze 0,3 cm³ Pyridin zu. Die freie Aminosäure beginnt sofort oder nach einigen Sekunden als weisses Pulver auszufallen. Man kühlt zur Vervollständigung der Fällung auf 0°, nutschts ab und trocknet auf dem Wasserbad. Man erhält 340 mg der Aminosäure als weisses Pulver.

Um ein ganz reines Produkt zu erzielen, geht man am besten von vollständig reinem Hydrochlorid aus und gewinnt daraus auf dem beschriebenen Weg die reine Aminosäure, Smp. 239—240° (Zers.). (Lit. 240°, Zers.).

4,706 mg Subst. gaben 0,266 cm³ N₂ (18°, 740 mm)

C₁₃H₁₃O₂N Ber. N 6,51 Gef. N 6,46%

Diese Substanz gibt ebenfalls eine stark positive *Waser'sche* Aminosäure-Reaktion.

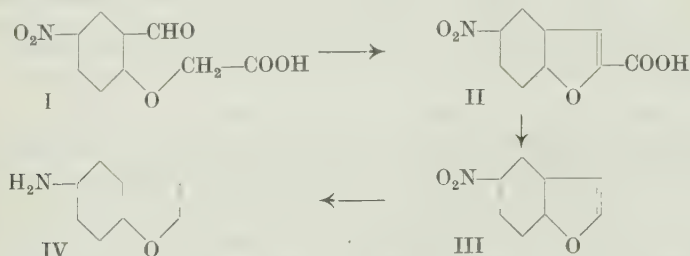
Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der Chemischen Anstalt.

Zur Kenntnis des 5-Aminocumarons.

Die Beobachtung, dass β -Naphtylamin eine sehr gute tuberkulostatische Wirkung zeigt, machte es wünschenswert, die Eigenschaften des noch unbekannten isosteren 5-Aminocumarons (IV) kennen zu lernen.

Im folgenden berichten wir über die Synthese dieser Verbindung, die unter Benutzung der von *Rössing*¹⁾ angegebenen Methode zur Darstellung von Cumaronderivaten mit 4-Nitro-2-formyl-phenoxy-essigsäure als Ausgangsmaterial durchgeführt wurde.

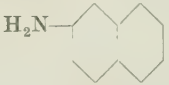
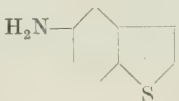
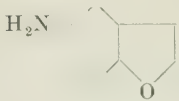
4-Nitro-2-formyl-phenoxy-essigsäure (I) wird durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat in die 5-Nitro-cumarilsäure (II) übergeführt, aus welcher durch Behandeln mit Chinolin und Cu-pulver das 5-Nitrocumaron (III) sich bildet. Dieses lässt sich leicht durch katalytische Reduktion in das gesuchte 5-Aminocumaron (IV) überführen.



¹⁾ A. Rössing, B. **17**, 2988 (1884); vgl. auch St. v. Kostanecki und J. Tambor, B. **42**, 901 (1909); A. v. Graffenried und St. v. Kostanecki, B. **43**, 2155 (1910).

Das Ergebnis der biologischen Prüfung ist aus Tabelle I zu ersehen, die zum Vergleich noch die Werte für β -Naphtylamin und 5-Amino-thionaphten enthält.

Tabelle 1.

Formel	Name	S.Z. ¹⁾	Total hemmende Grenzkonzentra- tion Mol/L.
	2-Amino-naphtalin ²⁾ (β -Naphtylamin)	80	$2,5 \cdot 10^{-6}$
	5-Amino-thionaphten ²⁾	60	$3,33 \cdot 10^{-6}$
	5-Amino-cumaron	40	$5 \cdot 10^{-6}$

Experimenteller Teil.

5-Nitro-cumarilsäure (II).

2-Formyl-phenoxy-essigsäure³⁾ wurde durch Einwirkung von rauchender Salpetersäure in die 4-Nitro-2-formyl-phenoxy-essigsäure übergeführt⁴⁾, aus welcher die 5-Nitro-cumarilsäure in folgender Weise erhalten wurde.

20 g Essigsäureanhydrid und 2 g 4-Nitro-2-formylphenoxy-essigsäure werden in einem Rundkolben mit einem weiten, kurzen Steigrohr im Ölbad zum Sieden erhitzt, wobei vollständige Lösung des Nitrokörpers eintritt. Die Temperatur des Ölbadess soll 160° betragen. Durch das Steigrohr wird nun vorsichtig 2 g wasserfreies Natriumacetat zugegeben. Unter heftigem Aufschäumen erfolgt die Reaktion. Das Bad wird noch 5 Minuten auf 160° gehalten und dann entfernt. Die Reaktionsmasse wird mit 250 cm³ Wasser aus dem Kolben in ein Becherglas gespült und mit 35 cm³ konz. Ammoniak alkalisch gemacht. Dann wird auf Zimmertemperatur abgekühlt und von etwas als Nebenprodukt entstandenem 5-Nitrocumaron (0,2 g) abgenutscht. Das Filtrat wird mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei die 5-Nitro-cumarilsäure als dicker, weisser Niederschlag ausfällt. Man nutschet unter Verwendung einer grossen Nutsche ab und wäscht mit kaltem Wasser nach. Das schon ziemlich reine Rohprodukt wiegt trocken 1,2 g, was einer Ausbeute von 65% der Theorie entspricht. Beim Umkrystallisieren aus Methylalkohol (170 cm³ auf 5 g) erhält man feine, weisse Nadelchen vom Smp. 274—275°⁵⁾.

¹⁾ Die Salicylzahl (S.Z.) gibt an, wievielmals wirksamer die Substanz ist als eine 0,0002-molare Na-salicylatlösung, die stets im gleichen Versuch mit ausgetestet wird.

²⁾ H. Bloch, H. Lehr und H. Erlenmeyer, *Helv.* **28**, 1406 (1945).

³⁾ A. Rössing, loc. cit.; H. Cajar, *B.* **31**, 2803 (1898).

⁴⁾ W. A. Jacobs und M. Heidelberg, *Am. Soc.* **39**, 2212 (1917); *C.* **1918**, I, 430.

⁵⁾ B. B. Dey und K. K. Row, *Soc.* **123**, 3375 (1923), welche die 5-Nitro-cumarilsäure auf anderem Wege darstellten, geben den gleichen Schmelzpunkt an. Der Äthylester schmilzt nach den Angaben dieser Autoren bei 153°, was wir ebenfalls bestätigen konnten.

4,671 mg Subst. gaben 8,92 mg CO₂ und 1,12 mg H₂O
 3,00 mg Subst. gaben 0,179 cm³ N₂ (24°, 748 mm)
 $C_9H_5O_5N$ Ber. C 52,18 H 2,43 N 6,76%
 Gef. „ 52,11 „ 2,68 „ 6,75%

5-Nitrocumaron (III).

9 cm³ frisch destilliertes Chinolin und 0,9 g Kupferpulver werden in einem Rundkölbchen im Ölbad auf 200° geheizt (Thermometer im Chinolin). Dann wird portionenweise 3 g reine 5-Nitrocumarilsäure eingetragen. Nach beendigter Zugabe (Dauer ca. 10 Minuten) hält man noch 5 Minuten auf 200°, auf jeden Fall so lange, bis keine CO₂-Entwicklung mehr stattfindet. Die heisse Lösung rührt man in 150 cm³ 2-n. Salzsäure ein. Vom entstehenden dicken Niederschlag wird abgenutscht und mit 2-n. Salzsäure und Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wird vorsichtig (um Verluste durch Sublimation zu vermeiden) auf dem Wasserbad getrocknet, in eine grössere Sublimationsapparatur gebracht und im Vakuum (12 mm) bei 150° sublimiert. Man erhält 2,0 g eines schon sehr reinen 5-Nitrocumarons (85% der Theorie). Zur Entfernung von noch wenig anhaftendem Chinolin wird das Sublimat mit kalter, verdünnter Salzsäure verrieben, abgenutscht, mit kaltem Wasser nachgewaschen und getrocknet. Eine nochmalige Sublimation liefert farblose Blättchen vom Smp. 114—115°.

4,701 mg Subst. gaben 10,16 mg CO₂ und 1,30 mg H₂O
 3,500 mg Subst. gaben 0,262 cm³ N₂ (27°, 746 mm)
 $C_8H_5O_3N$ Ber. C 58,90 H 3,09 N 8,59%
 Gef. „ 58,98 „ 3,09 „ 8,36%

5-Aminocumaron (IV).

2 g reines 5-Nitrocumaron werden in 60 cm³ Alkohol gelöst und 0,5 cm³ alkoholfuchtes Raney-Nickel zugesetzt. Dann wird bei Zimmertemperatur mit schwachem Überdruck hydriert. Nach 50 Minuten kommt die Hydrierung zum Stillstand. Es wird hierbei die berechnete Menge Wasserstoff (3 Mol) aufgenommen. Die alkoholische Lösung wird vom Katalysator abgenutscht und der Alkohol fast vollständig abdestilliert. Den Rückstand destilliert man anschliessend im Vakuum, wobei nach dem Abdestillieren des restlichen Alkohols das 5-Aminocumaron schon sehr rein als farbloses Öl übergeht. Sdp. bei 14 mm 133—134°. Die Ausbeute beträgt 1,5 g (92% der Theorie).

Das 5-Aminocumaron ist nicht sehr beständig, auch im Dunkeln und verschlossen aufbewahrt, bräunt es sich nach einigen Tagen. Man stellt sich daher am besten das Hydrochlorid dar, das gut haltbar ist. Zu diesem Zwecke wird das 5-Aminocumaron in Äther gelöst und trockenes Salzsäuregas eingeleitet, wobei das Hydrochlorid quantitativ als weisses, mikrokristallines Pulver ausfällt. Zur Reinigung wird in Alkohol gelöst (3 cm³ auf 0,5 g) und durch langsame Zugabe von Äther das 5-Aminocumaron-hydrochlorid in Form feiner, farbloser Nadelchen zur Krystallisation gebracht. Beim Erhitzen derselben tritt bei ca. 240° ohne scharfes Schmelzen Zersetzung ein.

4,451 mg Subst. gaben 9,24 mg CO₂ und 1,94 mg H₂O
 C_8H_8ONCl Ber. C 56,65 H 4,75%
 Gef. „ 56,65 „ 4,88%

Zur Charakterisierung des neuen Amins wurde sein Benzoylderivat dargestellt.

5-Benzoylamino-cumaron.

Der Umsatz des Amins mit Benzoylchlorid erfolgt quantitativ nach *Schotten-Baumann* in 2-n. Natronlauge. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus wenig Benzol erhält man es in Form farbloser Nadelchen vom Smp. 139—140°.

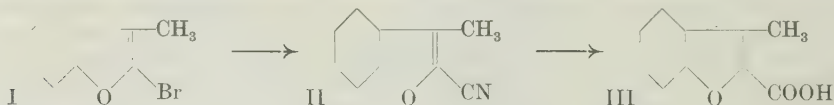
3,00 mg Subst. gaben 0,158 cm³ N₂ (21°, 737 mm)
 $C_{15}H_{11}O_2N$ Ber. N 5,90 Gef. N 5,93%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

Über bromierte Cumaronderivate und über eine neue Darstellung von Cumaronyl-3-essigsäure.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Darstellung von β -[Cumaronyl-(3)]-alanin. Das dabei als Ausgangsmaterial verwendete 2-Brom-3-brommethylcumaron (VIII) wurde durch Einwirkung von 2 Mol N-Bromsuccinimid auf 3-Methyl-cumaron²⁾ erhalten. Über die bei dieser Bromierung gemachten Beobachtungen, sowie über weitere Reaktionen mit Cumaronderivaten möchten wir nachstehend noch etwas ausführlicher berichten.

Wie bereits früher kurz erwähnt wurde, führt die Einwirkung von 1 Mol N-Bromsuccinimid auf 3-Methyl-cumaron mit und ohne Zusatz von Dibenzoyl-peroxyd — wie auch die direkte Bromierung mit 1 Mol Brom — zum 2-Brom-3-methylcumaron, dessen Konstitution folgendermassen bewiesen wurde. Durch Umsetzung von 2-Brom-3-methyl-cumaron (I) mit Kupfer-(I)-cyanid wurde das 2-Cyan-3-methyl-cumaron (II) erhalten, welches durch alkalische Verseifung sehr leicht in die bereits bekannte 3-Methyl-cumarilsäure (III) übergeführt werden konnte, womit bewiesen war, dass sich das Brom im 2-Brom-3-methyl-cumaron in 2-Stellung befindet.



2-Brom-3-methyl-cumaron kann durch Einwirkung von einem weiteren Mol N-Bromsuccinimid leicht in 2-Brom-3-brommethylcumaron (VIII) übergeführt werden.

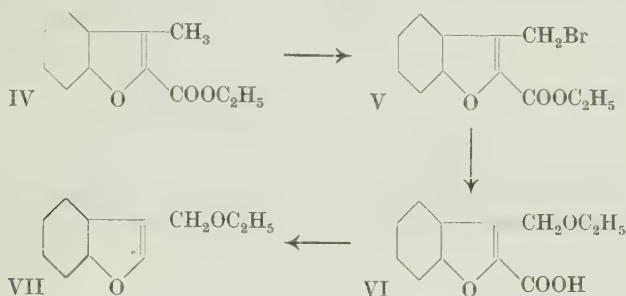
Weiterhin interessierte uns das Verhalten anderer 3-Methylcumaron-Derivate mit besetzter 2-Stellung gegenüber N-Bromsuccinimid. Als geeignete Verbindung stand uns der bei der Synthese von 3-Methyl-cumaron³⁾ als Zwischenprodukt auftretende 3-Methylcumarilsäure-äthylester (IV) zur Verfügung. Auch hier tritt beim Umsatz mit Bromsuccinimid, wie beim 2-Brom-3-methyl-cumaron, das Brom in die Seitenkette ein. Das entstehende 2-Carbäthoxy-3-brommethylcumaron (V) kann durch Einwirkung von Natrium-

¹⁾ H. Erlenmeyer und W. Grubenmann, *Helv.* **30**, 297 (1947).

²⁾ A. Hantzsch, *B.* **19**, 1290 (1886). Über eine verbesserte Darstellung von 3-Methylcumaron siehe W. Grubenmann, *Diss.* Basel 1947.

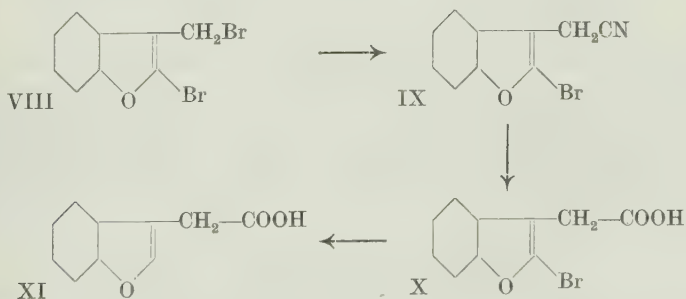
³⁾ A. Hantzsch, *loc. cit.*

äthylat und Wasser leicht in das 2-Carboxy-3-äthoxymethyl-cumaron (VI) übergeführt werden, aus welchem durch Decarboxylierung das 3-Äthoxymethyl-cumaron (VII) erhalten wird.



Wie schon bei der Synthese des β -[Cumaronyl-(3)]-alanins¹⁾ gezeigt wurde, lässt sich bei Cumaronderivaten, die in 2-Stellung bromiert sind, das Brom sehr leicht durch katalytische Hydrierung entfernen. Damit besitzt man im 2-Brom-3-brommethyl-cumaron eine Verbindung, die bei Synthesen an Stelle des 3-Brommethyl-cumarons verwendet werden kann. Da das in 2-Stellung vorhandene Brom sich an einer Doppelbindung befindet und somit ziemlich reaktionsträge ist, kann es im Laufe einer Synthese durch mehrere Stufen hindurch mitgeführt und im geeigneten Moment durch katalytische Hydrierung entfernt werden.

Auf diesem Wege erhielten wir auch die bereits von V. Titoff, H. Müller und T. Reichstein²⁾ auf anderem Wege dargestellte Cumaronyl-3-essigsäure. Durch Umsatz von 2-Brom-3-brommethyl-cumaron (VIII) mit Natriumcyanid gelangten wir zum 2-Brom-3-cyanmethyl-cumaron (IX). Dieses wird durch saure Verseifung in die 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure (X) übergeführt, aus welcher durch katalytische Hydrierung in alkalischem Medium leicht die Cumaronyl-3-essigsäure (XI) erhalten wird.



¹⁾ H. Erlenmeyer und W. Grubenmann, loc. cit.

²⁾ Helv. **20**, 883 (1937).

Experimenteller Teil¹⁾.

2-Brom-3-methyl-cumaron (I).

Die Einwirkung von 1 Mol N-Bromsuccinimid auf 1 Mol 3-Methyl-cumaron²⁾ in Tetrachlorkohlenstoff führt mit ziemlich guter Ausbeute zum 2-Brom-3-methyl-cumaron. Zur präparativen Darstellung kommt jedoch nur die direkte Einwirkung von Brom auf 3-Methyl-cumaron in Frage, da dieses Verfahren einfacher und mit besserer Ausbeute verläuft:

Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2 g 3-Methylcumaron in 6 cm³ Schwefelkohlenstoff tropft man langsam unter Umschütteln 2,24 g Brom hinzu. Das Brom wird sofort verbraucht, und es tritt starke Bromwasserstoffentwicklung auf. Gegen das Ende der Reaktion nimmt die Lösung eine violette Färbung an. Man destilliert den Schwefelkohlenstoff ab und unterwirft den Rückstand, ein schwach gelblich gefärbtes Öl, der Vakuumdestillation. Bei einer Badtemperatur von 145° geht bei 13 mm fast die gesamte Substanz zwischen 116—118° über. Man erhält 2,80 g (87,5% der Theorie) schon nahezu reines 2-Brom-3-methyl-cumaron als farblose Flüssigkeit von aromatischem Geruch. Siedepunkt der reinen Substanz bei 11 mm 114—115°.

5,260 mg Subst. gaben 9,90 mg CO₂ und 1,61 mg H₂O

5,272 mg Subst. verbrauchten 3,48 cm³ AgNO₃-Lösung

(1 cm³ entspricht 0,568 mg Br)

(C₉H₇OBr Ber. C 51,21 H 3,34 Br 37,86%

Gef. „ 51,36 „ 3,43 „ 37,49%

Durch Einwirkung von 1 Mol N-Bromsuccinimid auf 1 Mol 2-Brom-3-methyl-cumaron in Tetrachlorkohlenstoff unter Zugabe von wenig Dibenzoyl-peroxyd als Katalysator³⁾ kann sehr leicht das früher beschriebene 2-Brom-3-brommethyl-cumaron erhalten werden.

2-Cyan-3-methyl-cumaron (II).

Beim Erhitzen von 2-Brom-3-methyl-cumaron mit einem kleinen Überschuss von CuCN in wenig Pyridin wurde das Nitril nur in geringer Ausbeute erhalten. Heisses Chinolin ist nun instande, grössere Mengen von Kupfercyanid zu lösen. Wird das 2-Brom-3-methyl-cumaron mit einer solchen Lösung längere Zeit gekocht, so erhält man das 2-Cyan-3-methyl-cumaron in guter Ausbeute.

1,4 g 2-Brom-3-methyl-cumaron und 3 cm³ reines Chinolin werden in einem Kochglas zum schwachen Sieden erhitzt. Dann wird in Portionen 0,8 g (ber. 0,6 g) CuCN eingetragen, wobei man jedesmal wartet, bis sich dieses vollständig gelöst hat. Die erhaltene klare, bräunlich gefärbte Lösung wird nun 1 Stunde am Rückfluss im ruhigen Sieden gehalten. Dann kühlt man auf 100° und rührt die noch flüssige Masse in eine Mischung von 5 cm³ konz. Salzsäure und 15 cm³ Wasser ein, wobei sie zu Klumpen erstarrt. Diese werden gut zerkleinert und dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden mit Wasser, dann mit 2-n. Sodalösung und zuletzt nochmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleibt als Rückstand ein braunes Öl, das beim Abkühlen sofort unter Krystallbildung erstarrt. Zur Entfernung von harzartigen Bestandteilen wird das Produkt im Vakuum (12 mm) bei 150° sublimiert. Man erhält 0,63 g (60% der Theorie) 2-Cyan-3-methyl-cumaron (II) als noch leicht gelblich gefärbte Krystallmasse. Das Nitril ist in den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich; zum Umkrystallisieren wird in ganz wenig Ligroin heiss gelöst und mit Eis gekühlt, wobei das 2-Cyan-3-methyl-cumaron feinkrystallin ausfällt. Smp. 66—67°.

3,344 mg Subst. gaben 0,253 cm³ N₂ (17°, 740 mm)

C₁₀H₇ON Ber. N 8,91 Gef. N 8,67%

¹⁾ Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert.

²⁾ A. Hantzsch, loc. cit.

³⁾ H. Schmid und P. Karrer, Helv. **29**, 573 (1946).

3-Methyl-cumarilsäure (III).

In einer Mischung von 2 cm³ Methanol und 0,5 cm³ Wasser löst man 0,3 g Natrium. Dann werden 200 mg 2-Cyan-3-methyl-cumaron zugesetzt und am Rückfluss zum ruhigen Sieden erhitzt, wobei vollständige Lösung eintritt. Wenn nach ca. 90 Minuten die Ammoniakentwicklung aufgehört hat, destilliert man ungefähr die Hälfte des Methanols ab. Beim Abkühlen der Lösung fällt das Natriumsalz der 3-Methyl-cumarilsäure als weisse Masse aus. Man löst in 12 cm³ Wasser, filtriert von wenig Ungelöstem ab und lässt erkalten. Durch Einrühren von 3 cm³ konz. Salzsäure wird die 3-Methyl-cumarilsäure als weisse Masse ausgefällt. Man nutsch ab und wäscht mit etwas kaltem Wasser nach. Nach dem Trocknen auf dem Wasserbad erhält man 180 mg (80% der Theorie) eines schon sehr reinen Produktes vom Smp. 188—189°, (Lit. 188—189°).

Durch Eintragen der Säure in eine ätherische Diazomethanlösung wurde ihr Methyl-ester dargestellt, Smp. 69—70°. Der Mischschmelzpunkt mit dem Methyl-ester (Smp. 69—70°) von auf anderem Wege erhaltener 3-Methyl-cumarilsäure lag bei 69—70°.

2-Carbäthoxy-3-brommethyl-cumaron (V).

6,0 g frisch destillierter, reiner 3-Methyl-cumarilsäure-äthylester (IV) werden in einem Rundkölbchen im Ölbad auf 130° geheizt (Thermometer im Bad). Dann gibt man unter Umschütteln in 4—5 Portionen 5,24 g reinstes N-Bromsuccinimid hinzu und wartet nach jeder Zugabe, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Es ist vorteilhafter, das Bromsuccinimid in Portionen zuzugeben, da die Reaktion sonst zu heftig verläuft. Nach beendigtem Eintragen hält man noch 5 Minuten auf 130° und rührt dann die heisse, vollständig klare, rotbraun gefärbte Lösung rasch in 25 cm³ kalten Tetrachlorkohlenstoff ein, wobei das Succinimid ausfällt. Man kühlt mit Eis, nutsch ab und wäscht mit etwas Tetrachlorkohlenstoff nach. Das Filtrat wird in einen Kolben gebracht und das Lösungsmittel im Ölbad vollständig abdestilliert, wobei man mit der Temperatur bis auf 140° geht. Den etwas abgekühlten Rückstand versetzt man mit 20 cm³ Alkohol und kühlt auf -10°. Der entstandene Krystallbrei wird abgenutscht und mit wenig kaltem Alkohol nachgewaschen. Der Rückstand ist eine weisse, faserige Krystallmasse, die schon fast reines 2-Carbäthoxy-3-brommethyl-cumaron darstellt. Nach dem Trocknen im Vakuum-exsikkator verbleiben 5,4 g (65% der Theorie).

Nach Umkrystallisieren aus wenig Alkohol (4 cm³ auf 1 g Substanz) erhält man das 2-Carbäthoxy-3-brommethyl-cumaron in Form von farblosen, dünnen, biegsamen Nadeln vom Smp. 86—87°. Bemerkenswert an der Verbindung ist ihr ausserordentlich gutes Krystallisationsvermögen.

6,023 mg Subst. gaben 11,26 mg CO₂ und 2,07 mg H₂O

4,426 mg Subst. verbrauchten 2,23 cm³ AgNO₃-Lösung

(1 cm³ entspr. 0,568 mg Br)

C₁₂H₁₁O₃Br Ber. C 50,90 H 3,92 Br 28,23%

Gef. „ 51,01 „ 3,85 „ 28,63%

2-Carboxy-3-äthoxymethyl-cumaron (VI).

Zu einer Lösung von 1,7 g Natrium in 35 cm³ absolutem Alkohol gibt man 5,0 g feingepulvertes 2-Carbäthoxy-3-brommethyl-cumaron und hält 15 Minuten im Ölbad am Rückfluss im ruhigen Sieden. Nach dieser Zeit hat sich ein starker Niederschlag von Natriumbromid gebildet. Nun setzt man vorsichtig 8 cm³ Wasser zu, wobei unter starkem Aufschäumen die Verseifung der Estergruppe erfolgt. Zur Vervollständigung der Reaktion hält man 10 Minuten im Kochen. Die Lösung ist nun vollständig klar, und eine Probe gibt auf Zusatz von Wasser keine Fällung mehr. Das abgekühlte Reaktionsgemisch giesst man in eine Mischung aus 15 cm³ konz. Salzsäure und 40 cm³ Wasser und lässt über Nacht bei 0° stehen. Anderntags hat sich das 2-Carboxy-3-äthoxymethyl-cumaron als dicker Krystallbrei abgeschieden. Nach dem Abnutschen und Trocknen erhält man 3,4 g eines schon ziemlich reinen Produktes, das aus schwach gelblich gefärbten Nadelchen besteht. Durch Eindampfen der Mutterlauge gewinnt man noch weitere 0,2 g, so dass die Gesamt-

ausbeute 3,6 g (92% der Theorie) beträgt. Zur Reinigung wird aus Tetrachlorkohlenstoff umkrystallisiert (10 cm³ auf 3,5 g Substanz).

Ein Analysenpräparat bestand aus kleinen, farblosen Nadelchen, die beim langsamen Erhitzen bei ca. 100° zu sintern begannen und bei 114–115° scharf schmolzen.

4,394 mg Subst. gaben 10,551 mg CO₂ und 2,124 mg H₂O

C₁₂H₁₂O₄ Ber. C 65,44 H 5,49%

Gef. „ 65,53 „ 5,41%

3-Äthoxymethyl-cumaron (VII).

1,0 g reines 2-Carboxy-3-äthoxymethyl-cumaron wird in 3 cm³ frisch destilliertem Chinolin heiss gelöst. Dann gibt man 0,1 g Kupferpulver hinzu und hält 75 Minuten am Rückfluss im ruhigen Sieden, wobei die Lösung nach einiger Zeit eine braune Färbung annimmt. Man lässt erkalten und rührt die Masse in eine Mischung aus 3 cm³ konz. Salzsäure und 6 cm³ Wasser ein. Dann extrahiert man zweimal mit Äther, wäscht die ätherische Lösung zweimal mit 2-n. Salzsäure und zweimal mit Wasser und trocknet über Calciumchlorid. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt eine klare, bräunlich gefärbte Flüssigkeit, die der Vakuumdestillation (11 mm) unterworfen wird. Das 3-Äthoxymethyl-cumaron geht bei einer Badtemperatur von 160° konstant zwischen 118–119° über. Man erhält 0,55 g (69% der Theorie) eines schon sehr reinen, farblosen Produktes von angenehm fruchtartigem Geruch.

5,143 mg Subst. gaben 14,166 mg CO₂ und 3,250 mg H₂O

C₁₁H₁₂O₂ Ber. C 74,97 H 6,87%

Gef. „ 75,16 „ 7,07%

Synthese der Cumaronyl-3-essigsäure.

2-Brom-3-cyanmethyl-cumaron (IX).

Zu einer heissen Lösung von 1,0 g 2-Brom-3-brommethylcumaron in 6 cm³ Alkohol gibt man langsam unter Umschütteln die heisse Lösung von 0,169 g Natriumcyanid in 2 cm³ Wasser und hält 30 Minuten am Rückfluss im ruhigen Sieden. Dann lässt man erkalten und rührt das Reaktionsgemisch in 40 cm³ kaltes Wasser ein, wobei das rohe Nitril als körnige, gelbbraune Masse ausfällt. Nach dem Kühlen auf 0° nutschet man ab. Zur weiteren Reinigung wird der gut abgepresste Rückstand in 1 cm³ Tetrachlorkohlenstoff heiss gelöst und durch Zugabe von 3 cm³ Petroläther und Kühlen auf 0° das 2-Brom-3-cyanmethyl-cumaron zur Krystallisation gebracht. Man erhält 510 mg (63% der Theorie) eines gelbbraun gefärbten Krystallpulvers, das direkt zur Weiterverarbeitung verwendet wird.

Zur Analyse wurde aus Tetrachlorkohlenstoff-Petroläther umkrystallisiert. Farblose Blättchen vom Smp. 84–85°.

4,690 mg Subst. gaben 8,75 mg CO₂ und 1,02 mg H₂O

C₁₀H₆ONBr Ber. C 50,87 H 2,56%

Gef. „ 50,91 „ 2,43%

2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure (X).

400 mg 2-Brom-3-cyanmethyl-cumaron werden in einem Kochglas auf dem Wasserbad in 4 cm³ Eisessig gelöst. Zur heissen Lösung gibt man langsam 4 cm³ konz. Salzsäure und hält 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad. Dann versetzt man das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 4 cm³ Wasser und kühlt auf 0°, wobei die 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure als gelbbraune, mikrokristalline Masse ausfällt. Nach dem Abnutschen und Trocknen wiegt die Substanz 255 mg. Durch Aufarbeitung der Mutterlauge erhält man noch weitere 35 mg, so dass die Gesamtausbeute an roher 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure 290 mg (67% der Theorie) beträgt.

Das Rohprodukt muss vor der Hydrierung noch gereinigt werden. Man löst 600 mg Rohsäure in der Kälte in 5 cm³ n. Natronlauge, wobei vollständige Lösung eintritt, gibt eine Spatelspitze Tierkohle zu, kocht kurz auf und filtriert. Das auf 0° gekühlte Filtrat

versetzt man mit 2 cm³ konz. Salzsäure, wobei die 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure als noch etwas gelbbraun gefärbte, feste Masse ausfällt. Nach dem Abnutschen und Trocknen erhält man 520 mg Substanz, welche direkt zur nachfolgenden Hydrierung verwendet werden können.

Ein Analysenpräparat wurde durch zweimaliges Umkrystallisieren aus viel Wasser — 25 cm³ auf 100 mg — in Form farbloser Nadelchen vom Smp. 115—116° erhalten.

4,051 mg Subst. gaben 6,99 mg CO₂ und 1,08 mg H₂O

C ₁₀ H ₇ O ₃ Br	Ber. C 47,09	H 2,77%
	Gef. „ 47,09	„ 2,98%

Cumaronyl-3-essigsäure (XI).

Zu einer Lösung von 0,2 g Natriumhydroxyd in 5 cm³ Wasser gibt man 500 mg 2-Brom-cumaronyl-3-essigsäure und eine Spatelspitze Raney-Nickel. Dann wird bei Zimmertemperatur mit schwachem Überdruck hydriert, wobei nach 1,5 Stunden die berechnete Menge Wasserstoff eingetreten ist und die Hydrierung zum Stillstand kommt. Man nutsch vom Katalysator ab, kühlt das Filtrat auf 0° und fällt die Cumaronyl-3-essigsäure durch Zugabe von 1 cm³ konz. Salzsäure als körnigen, weissen Niederschlag aus. Nach dem Abnutschen und Waschen mit wenig kaltem Wasser trocknet man im Vakuumexsikkator. Man erhält 275 mg schon sehr reiner Substanz vom Rohschmelzpunkt 88—90°. Die Aufarbeitung der Mutterlauge ergibt weitere 15 mg reiner Säure, so dass die Gesamtausbeute an Cumaronyl-3-essigsäure 290 mg (84% der Theorie) beträgt.

Zur weiteren Reinigung wird aus einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther (1:1) umkrystallisiert. Beim langsamen Abkühlen krystallisiert die Cumaronyl-3-essigsäure in farblosen Nadelchen vom Smp. 89—90° (Lit. 89—90°¹⁾).

4,610 mg Subst. gaben 11,50 mg CO₂ und 1,96 mg H₂O

C ₁₀ H ₈ O ₃	Ber. C 68,18	H 4,58%
	Gef. „ 68,08	„ 4,76%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium der CIBA-Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

¹⁾ V. Titoff, H. Müller und T. Reichstein, loc. cit.

Curriculum vitae.

Ich, Hans Werner Grubenmann, von Appenzell (Stadt), wurde am 11. Dezember 1921 als Sohn des Hans Grubenmann, Mechaniker, und seiner Gattin Margrit, geb. Beiser, in Rorschach geboren.

Die Primarschule besuchte ich in Basel und Münchenstein, anschliessend das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Basel, wo ich im Frühjahr 1940 das Reifezeugnis erhielt.

Im Sommersemester 1940 immatrikulierte ich mich an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel. Im Wintersemester 1942 bestand ich bei Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer das Anorganische Vorexamen, im Wintersemester 1944 bei Herrn Prof. Dr. P. Ruggli das Organische Vorexamen. Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Ruggli begann ich nun mit meiner Dissertation, die ich jedoch infolge seines Todes abbrechen musste. Im November 1945 erhielt ich von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer eine neues Thema, das ich unter seiner Leitung im Januar 1947 abgeschlossen habe.

Die Nebenfachexamina in Mineralogie (Juni 1943), in Physikalischer Chemie (Juli 1945) und in Physik (Februar 1946) bestand ich bei den Herren Professoren M. Reinhard, W. Kuhn und P. Huber.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren und Dozenten:

P. Buchner, F. Bürki, H. Erlenmeyer, A. Hagenbach, W. Kuhn, E. Miescher, H. Mohler, A. Portmann, M. Reinhard, P. Ruggli, G. Senn, W. Vischer und M. Wehrli.

Allen diesen Herren möchte ich für ihre Bemühungen bestens danken.

An dieser Stelle will ich besonders meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, für seine wertvollen Ratschläge und Anregungen sowie für das mir stets erwiesene Wohlwollen meinen bleibenden Dank aussprechen.

